

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

Medicamento já não autorizado

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Caspofungina Accord 50 mg pó para concentrado para solução para perfusão  
Caspofungina Accord 70 mg pó para concentrado para solução para perfusão

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Caspofungina Accord 50 mg pó para concentrado para solução para perfusão  
Cada frasco para injetáveis contém 50 mg de caspofungina (sob a forma de acetato).

Caspofungina Accord 70 mg pó para concentrado para solução para perfusão  
Cada frasco para injetáveis contém 70 mg de caspofungina (sob a forma de acetato).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para concentrado para solução para perfusão.  
Pó branco a esbranquiçado.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

- Tratamento da candidíase invasiva em doentes adultos ou pediátricos.
- Tratamento da aspergilose invasiva em doentes adultos ou pediátricos refratários ou intolerantes à anfotericina B, formulações lipídicas de anfotericina B e/ou itraconazol.  
A refratibilidade é definida como a progressão da infeção ou o insucesso na melhoria após um período mínimo de 7 dias de tratamento prévio com doses terapêuticas de um antifúngico eficaz.
- Terapêutica empírica de presumíveis infeções fúngicas (tais como *Candida* ou *Aspergillus*) em doentes adultos ou pediátricos neutropénicos e febris.

### 4.2 Posologia e modo de administração

A terapêutica com caspofungina deve ser iniciada por um médico experiente no tratamento de infeções fúngicas invasivas.

#### Posologia

##### *Doentes adultos*

No 1.º Dia deve ser administrada uma dose de carga única de 70 mg, seguida de 50 mg diários, a partir daí. Em doentes com peso superior a 80 kg, após a dose de carga inicial de 70 mg, é recomendada uma dose diária de caspofungina 70 mg (ver secção 5.2). Não é necessário ajuste posológico com base no sexo ou na raça (ver secção 5.2).

##### *Doentes pediátricos (12 meses a 17 anos)*

Em doentes pediátricos (12 meses a 17 anos de idade), a posologia deve basear-se na área da superfície corporal do doente (ver Instruções de Utilização em Doentes Pediátricos, Fórmula de Mosteller<sup>1</sup>). Para todas as indicações, no 1.º Dia deve ser administrada uma dose de carga única de 70 mg/m<sup>2</sup> (não excedendo uma dose real de 70 mg), seguida de 50 mg/m<sup>2</sup> diários a partir daí (não excedendo uma dose real diária de 70 mg). Se a dose diária de 50 mg/m<sup>2</sup> for bem tolerada mas não

<sup>1</sup> Mosteller RD: Cálculo Simplificado da Área da Superfície Corporal. *N Engl J Med* 1987 Out 22;317(17):1098 (letter)

proporcionar uma resposta clínica adequada, a dose diária pode ser aumentada para 70 mg/m<sup>2</sup> por dia (não excedendo uma dose real diária de 70 mg).

A segurança e eficácia da caspofungina não foram suficientemente estudadas em ensaios clínicos em recém-nascidos e bebês com menos de 12 meses de idade. É necessária precaução ao tratar este grupo etário. Dados limitados sugerem que se pode considerar 25 mg/m<sup>2</sup> por dia de caspofungina em recém-nascidos e bebês (com menos de 3 meses de idade) e 50 mg/m<sup>2</sup> por dia de caspofungina em crianças mais novas (3 a 11 meses de idade) (ver secção 5.2).

#### Duração do tratamento

A duração da terapêutica empírica deve ser baseada na resposta clínica do doente. A terapêutica deverá ser continuada até 72 horas após o desaparecimento da neutropenia (CAN  $\geq$  500). Os doentes com infeção fúngica devem ser tratados durante um período mínimo de 14 dias e o tratamento deverá continuar durante pelo menos 7 dias após os sintomas clínicos e a neutropenia terem desaparecido.

A duração do tratamento da candidíase invasiva deve basear-se na resposta clínica e microbiológica do doente. Após melhorarem os sinais e sintomas de candidíase invasiva e as culturas serem negativas, pode considerar-se a transferência para terapêutica antifúngica via oral. De modo geral, a terapêutica antifúngica deve continuar durante pelo menos 14 dias após a última cultura positiva.

A duração do tratamento da aspergilose invasiva é determinada para cada caso individual em função da gravidade da doença subjacente, da recuperação da imunossupressão e da resposta clínica do doente. De uma forma geral, o tratamento deve continuar durante pelo menos 7 dias após o desaparecimento dos sintomas.

A informação de segurança sobre tratamentos de duração superior a 4 semanas é limitada. Contudo, a informação disponível sugere que a caspofungina mantém boa tolerabilidade em terapêuticas de maior duração (até 162 dias em doentes adultos e até 87 dias em doentes pediátricos).

#### *Doentes idosos*

Em doentes idosos (com idade igual ou superior a 65 anos), a área sob a curva (AUC) sofre um aumento de aproximadamente 30 %. Contudo, não é requerido qualquer ajustamento posológico sistemático. É limitada a experiência no tratamento de doentes com idade igual ou superior a 65 anos (ver secção 5.2).

#### *Compromisso renal*

Não é necessário qualquer ajustamento posológico com base na insuficiência renal (ver secção 5.2).

#### *Compromisso hepático*

Não é necessário qualquer ajustamento posológico nos doentes adultos com compromisso hepático ligeiro (5 a 6 na escala de Child-Pugh). Nos doentes adultos com compromisso hepático moderado (7 a 9 na escala de Child-Pugh), são recomendados 35 mg de caspofungina por dia, com base nos dados farmacocinéticos. No 1.º Dia deve ser administrada uma dose de carga inicial de 70 mg. Não existe experiência clínica em doentes adultos com compromisso hepático grave (valor superior a 9 na escala de Child-Pugh) nem em doentes pediátricos com compromisso hepático de qualquer grau (ver secção 4.4).

#### Coadministração com indutores das enzimas metabólicas

Dados limitados sugerem que deve considerar-se um aumento da dose diária de caspofungina para 70 mg, a seguir à dose de carga de 70 mg, quando caspofungina é coadministrado em doentes adultos com alguns indutores das enzimas metabólicas (ver secção 4.5). Quando a caspofungina é coadministrada em doentes pediátricos (12 meses a 17 anos de idade) com os mesmos indutores das enzimas metabólicas (ver secção 4.5), deve ser considerada uma dose diária de 70 mg/m<sup>2</sup> de caspofungina (não excedendo uma dose real diária de 70 mg).

#### Modo de administração

Após reconstituição e diluição, a solução deve ser administrada por perfusão intravenosa lenta durante aproximadamente 1 hora. Para indicações sobre reconstituição, ver secção 6.6.

Encontram-se disponíveis frascos para injetáveis de 70 mg e 50 mg.

A caspofungina deve ser administrada numa única perfusão diária.

#### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

#### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

Foi notificada anafilaxia durante a administração de caspofungina. Caso esta situação ocorra, a caspofungina deve ser descontinuada e o tratamento adequado administrado. Foram notificadas reações adversas possivelmente mediadas pela histamina, incluindo erupção cutânea, tumefação da face, angioedema, prurido, sensação de calor ou broncospasmo, que podem requerer descontinuação e/ou administração de tratamento adequado.

Dados limitados sugerem que as leveduras, excetuando a *Candida*, e os filamentosos, excetuando o *Aspergillus*, menos comuns, não pertencem ao espectro da caspofungina. Não foi estabelecida a eficácia da caspofungina contra estes agentes patogénicos fúngicos.

A utilização concomitante de caspofungina com ciclosporina foi avaliada em voluntários adultos saudáveis e em doentes adultos. Alguns voluntários adultos saudáveis que receberam duas doses de 3 mg/kg de ciclosporina com caspofungina apresentaram aumentos transitórios na alanina transaminase (ALT) e na aspartato transaminase (AST) inferiores ou iguais ao triplo do limite superior da normalidade (ULN) que desapareceram com a interrupção do tratamento. Não foram observadas reações adversas hepáticas graves num estudo retrospectivo pós-comercialização em 40 doentes tratados com caspofungina e ciclosporina num período de 1 a 290 dias (mediana de 17,5 dias). Estes dados sugerem que a caspofungina pode ser usada em doentes a tomar ciclosporina, se o potencial benefício ultrapassar o potencial risco. Deverá considerar-se uma estreita monitorização das enzimas hepáticas se a caspofungina e a ciclosporina forem usadas concomitantemente.

Em doentes adultos com compromisso hepático ligeiro e moderado, a AUC aumenta, respetivamente, entre cerca de 20 % e 75 %. Nos doentes adultos com compromisso hepático moderado, é recomendada uma redução da dose diária para 35 mg. Não existe experiência clínica em adultos com compromisso hepático grave ou em doentes pediátricos com compromisso hepático de qualquer grau. Prevê-se uma exposição maior em relação à insuficiência hepática moderada, devendo a caspofungina ser usada com precaução nestes doentes (ver secções 4.2 e 5.2).

Foram detetadas alterações laboratoriais nos testes da função hepática em voluntários saudáveis e em doentes adultos e pediátricos tratados com caspofungina. Em alguns doentes adultos e pediátricos com doenças graves subjacentes, a receber medicação múltipla concomitante com caspofungina, foram notificados casos clinicamente significativos de disfunção hepática, hepatite e insuficiência hepática; não foi estabelecida uma relação causal com a caspofungina. Doentes que desenvolvam alterações nos testes da função hepática durante o tratamento com caspofungina, devem ser monitorizados para evidência de agravamento da função hepática e deve ser reavaliado o risco/benefício de continuar o tratamento com caspofungina.

Este medicamento contém sacarose. Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose ou insuficiência de sacarase-isomaltase não devem tomar este medicamento (ver secção 2).

Foram notificados casos de Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e necrólise epidérmica tóxica (NET) durante a utilização após comercialização de caspofungina. Recomenda-se precaução em doentes com antecedentes de reação alérgica cutânea (ver secção 4.8).

#### 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Estudos *in vitro* mostram que a caspofungina não é um inibidor de qualquer das enzimas do sistema do citocromo P450 (CYP). Em estudos clínicos, a caspofungina não induziu o metabolismo de outras substâncias pelo CYP3A4. A caspofungina não é um substrato para a glicoproteína-P e é um substrato pobre para as enzimas do citocromo P450. No entanto, em estudos farmacológicos e clínicos, foi demonstrado que a caspofungina interage com outros medicamentos (ver a seguir).

Em dois estudos clínicos realizados em indivíduos adultos saudáveis, a ciclosporina A (uma dose de 4 mg/kg ou duas doses de 3 mg/kg administradas com um intervalo de 12 horas) aumentou a AUC da caspofungina aproximadamente em 35 %. Estes aumentos na AUC devem-se provavelmente à redução da captação da caspofungina pelo fígado. A caspofungina não aumentou os níveis plasmáticos da ciclosporina. Quando se administraram concomitantemente caspofungina e ciclosporina, verificaram-se aumentos transitórios nas ALT e AST hepáticas inferiores ou iguais ao triplo do limite superior da normalidade (ULN), que desapareceram com a interrupção da administração dos medicamentos. Não foram observadas reações adversas hepáticas graves num estudo retrospectivo pós-comercialização em 40 doentes tratados com caspofungina e ciclosporina num período de 1 a 290 dias (mediana de 17,5 dias) (ver secção 4.4). Deverá considerar-se uma estreita monitorização das enzimas hepáticas se estes dois medicamentos forem utilizados concomitantemente.

A caspofungina reduziu a concentração de vale do tacrolímus em cerca de 26 % em voluntários adultos saudáveis. Em doentes que estejam a receber ambas as terapêuticas, é exigida a monitorização de rotina das concentrações sanguíneas do tacrolímus e instituídos ajustamentos posológicos adequados do tacrolímus.

Os estudos clínicos em voluntários adultos saudáveis mostram que a farmacocinética da caspofungina não é alterada de modo clinicamente relevante pelo itraconazol, anfotericina B, micofenolato, nelfinavir ou tacrolímus. A caspofungina não influenciou a farmacocinética da anfotericina B, itraconazol, rifampicina ou micofenolato de mofetil. Apesar dos dados de segurança serem limitados, parece não serem necessárias precauções especiais quando a anfotericina B, itraconazol, nelfinavir ou micofenolato de mofetil são coadministrados com a caspofungina.

A rifampicina causou um aumento de 60 % na AUC e um aumento de 170 % na concentração de vale da caspofungina no primeiro dia de coadministração, quando a administração de ambos os medicamentos foi iniciada em conjunto em voluntários adultos saudáveis. Os níveis da concentração de vale da caspofungina diminuíram gradualmente com a administração repetida. Após duas semanas de administração, o efeito da rifampicina na AUC foi limitado, mas os níveis de vale eram 30 % inferiores aos dos indivíduos adultos que receberam somente caspofungina. O mecanismo da interação pode possivelmente dever-se a uma inibição inicial e indução subsequente das proteínas transportadoras. Poderia esperar-se um efeito semelhante para os outros medicamentos que induzem as enzimas metabólicas. Os dados limitados sobre os estudos farmacocinéticos na população indicam que a utilização concomitante de caspofungina com os indutores efavirenz, nevirapina, rifampicina, dexametasona, fenitoína ou carbamazepina, podem resultar numa diminuição da AUC da caspofungina. Quando se coadministram indutores das enzimas metabólicas em doentes adultos, deve considerar-se um aumento da dose diária de caspofungina para 70 mg, a seguir à dose de carga de 70 mg (ver secção 4.2).

Todos os estudos de interação em adultos supracitados foram conduzidos com doses diárias de 50 ou 70 mg de caspofungina. A interação de doses mais elevadas de caspofungina com outros medicamentos não foi formalmente estudada.

Em doentes pediátricos, os resultados da análise de regressão dos dados farmacocinéticos sugerem que a coadministração de dexametasona com caspofungina pode resultar em reduções clinicamente significativas das concentrações de vale da caspofungina. Este resultado pode indicar que as reduções com indutores apresentadas pelos doentes pediátricos serão semelhantes às dos adultos. Quando a caspofungina é coadministrada a doentes pediátricos (12 meses a 17 anos de idade) com indutores da depuração de fármacos como a rifampicina, efavirenz, nevirapina, fenitoína, dexametasona ou

carbamazepina, deve ser considerada uma dose diária de 70 mg/m<sup>2</sup> de caspofungina (não excedendo uma dose real diária de 70 mg).

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

##### Gravidez

Os dados disponíveis sobre a utilização de caspofungina em mulheres grávidas são limitados ou inexistentes. A caspofungina não deve ser usada durante a gravidez, exceto se estritamente necessário. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Ficou demonstrado que a caspofungina atravessa a placenta em estudos realizados em animais.

##### Amamentação

Desconhece-se se a caspofungina é excretada no leite humano. Os dados farmacodinâmicos/toxicológicos disponíveis em animais mostraram excreção de caspofungina no leite. As mulheres a receber caspofungina não devem amamentar.

##### Fertilidade

Em estudos conduzidos em ratos, machos e fêmeas, não foram observados efeitos na fertilidade para a caspofungina (ver secção 5.3). A quantidade de informação clínica sobre a utilização de caspofungina é inexistente inviabilizando a avaliação do impacto na fertilidade.

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

Foram notificadas reações de hipersensibilidade (anafilaxia e reações adversas possivelmente mediadas pela histamina) (ver secção 4.4).

Em doentes com aspergilose invasiva foram também notificados casos de edema pulmonar, síndrome de dificuldade respiratória do adulto (SDRA) e infiltrados radiográficos.

##### Doentes Adultos

Em estudos clínicos, 1865 indivíduos adultos receberam doses únicas ou múltiplas de caspofungina: 564 doentes neutropénicos com febre (estudo de terapêutica empírica), 382 doentes com candidíase invasiva, 228 doentes com aspergilose invasiva, 297 doentes com infeções localizadas por *Candida* e 394 indivíduos envolvidos em estudos de Fase I. No estudo da terapêutica empírica, os doentes tinham sido sujeitos a quimioterapia antineoplásica ou tinham sido submetidos a transplante das células estaminais hematopoiéticas (incluindo 39 transplantes alogénicos). Nos estudos que envolveram os doentes com infeções por *Candida* documentadas, a maioria dos doentes com infeções invasivas por *Candida* apresentava estados clínicos subjacentes graves (ex., neoplasias hematológicas ou outras, cirurgia *major* recente, infeção pelo VIH), e necessitava de medicação múltipla concomitante. Os doentes envolvidos no estudo não-comparativo de infeção por *Aspergillus* apresentavam frequentemente predisposição para situações clínicas graves (ex., transplantes da medula óssea ou das células pluripotenciais, neoplasia hematológica, tumores sólidos ou transplante de órgãos), e necessitavam de medicação múltipla concomitante.

A flebite foi uma reação adversa no local da injeção frequentemente notificada em todas as populações de doentes. Outras reações locais incluíram eritema, dor/sensibilidade, comichão, corrimento, e sensação de ardor.

As anomalias clínicas e laboratoriais notificadas nos doentes adultos tratados com caspofungina (total de 1780) foram tipicamente ligeiras e raramente conduziram à interrupção do tratamento.

##### Lista tabelada de reações adversas

Foram notificadas as seguintes reações adversas durante os ensaios clínicos e/ou a utilização após comercialização:

| <b>Classes de sistemas de órgãos</b>                    | <b>Frequentes (<math>\geq 1/100</math> a <math>&lt; 1/10</math>)</b>                     | <b>Pouco frequentes (<math>\geq 1/1.000</math>, <math>&lt; 1/100</math>)</b>                                                                                                                                                       | <b>Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)</b> |
|---------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| <b>Doenças do sangue e do sistema linfático</b>         | diminuição da hemoglobina, diminuição do hematócrito, diminuição dos glóbulos brancos    | anemia, trombocitopenia, coagulopatia, leucopenia, aumento dos eosinófilos, diminuição do número de plaquetas, aumento do número de plaquetas, diminuição dos linfócitos, aumento dos glóbulos brancos, diminuição dos neutrófilos |                                                                             |
| <b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>             | hipocaliemia                                                                             | sobrecarga hídrica, hipomagnesemia, anorexia, desequilíbrio eletrolítico, hiperglicemia, hipocalcemia, acidose metabólica                                                                                                          |                                                                             |
| <b>Perturbações do foro psiquiátrico</b>                |                                                                                          | ansiedade, desorientação, insônia                                                                                                                                                                                                  |                                                                             |
| <b>Doenças do sistema nervoso</b>                       | cefaleias                                                                                | tonturas, disgeusia, parestesia, sonolência, tremor, hipoestesia                                                                                                                                                                   |                                                                             |
| <b>Afeções oculares</b>                                 |                                                                                          | icterícia ocular, visão turva, edema palpebral, lacrimejo aumentado                                                                                                                                                                |                                                                             |
| <b>Cardiopatias</b>                                     |                                                                                          | palpitações, taquicardia, arritmia, fibrilação auricular, insuficiência cardíaca congestiva                                                                                                                                        |                                                                             |
| <b>Vasculopatias</b>                                    | flebite                                                                                  | tromboflebite, rubor, rubor com calor, hipertensão, hipotensão                                                                                                                                                                     |                                                                             |
| <b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b> | dispneia                                                                                 | congestão nasal, dor faringo-laríngea, taquipneia, broncospasmo, tosse, dispneia paroxística noturna, hipoxia, respiração ruidosa, pieira                                                                                          |                                                                             |
| <b>Doenças gastrointestinais</b>                        | náuseas, diarreia, vômitos                                                               | dor abdominal, dor abdominal superior, boca seca, dispepsia, desconforto gástrico, distensão abdominal, ascite, obstipação, disfagia, flatulência                                                                                  |                                                                             |
| <b>Afeções hepatobiliares</b>                           | aumento dos valores hepáticos (AST, ALT, fosfatase alcalina, bilirrubina direta e total) | colestase, hepatomegalia, hiperbilirubinemia, icterícia, função hepática anormal, hepatotoxicidade, afeções hepáticas, gama-glutamyltransferase aumentada                                                                          |                                                                             |
| <b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>       | erupções cutâneas, prurido, eritema, hiperidrose                                         | eritema multiforme, exantema macular, exantema máculo-papular, exantema prurítico, urticária, dermatite alérgica, prurido generalizado, exantema eritematoso, exantema generalizado, exantema morbiliforme, lesão da pele          | necrólise epidérmica tóxica e síndrome de Stevens-Johnson (ver secção 4.4)  |
| <b>Afeções</b>                                          | artralgia                                                                                | lombalgia, dor nas extremidades, dor                                                                                                                                                                                               |                                                                             |

|                                                                   |                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |  |
|-------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| <b>musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>              |                                                          | óssea, fraqueza muscular, mialgia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |  |
| <b>Afeções renais e urinárias</b>                                 |                                                          | insuficiência renal, insuficiência renal aguda                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |  |
| <b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b> | febre, arrepios, prurido no local da perfusão            | dor, dor no local de inserção do cateter, fadiga, sensação de frio, sensação de calor, eritema no local de perfusão, endurecimento do local de perfusão, dor no local de perfusão, inchaço no local de perfusão, flebite no local de perfusão, edema periférico, sensibilidade, desconforto no peito, dor no peito, edema da face, sensação de alteração da temperatura corporal, endurecimento, extravasamento no local de perfusão, irritação no local de perfusão, flebite no local de perfusão, exantema no local de perfusão, urticária no local de perfusão, eritema no local de injeção, edema no local de injeção, dor no local de injeção, inchaço no local de injeção, mal-estar, edema                                                                                                                                                                              |  |
| <b>Exames complementares de diagnóstico</b>                       | diminuição da caliemia, níveis baixos de albumina sérica | aumento da creatinina sérica, glóbulos vermelhos na urina, diminuição das proteínas séricas totais, proteinúria, aumento do tempo de protrombina, diminuição do tempo de protrombina, diminuição da natremia, aumento da natremia, diminuição da calcemia, aumento da calcemia, diminuição da cloremia, aumento da glicémia, hipomagnesemia, diminuição do fósforo sérico, aumento do fósforo sérico, aumento da ureia sérica, aumento do tempo de tromboplastina parcial ativada, diminuição do bicarbonato sérico, aumento do cloreto sérico, aumento da caliemia, aumento da pressão arterial, diminuição da uricemia, hematúria, sons respiratórios anormais, diminuição do dióxido de carbono sérico, aumento do poder imunossupressor do fármaco, teste do tempo da protrombina (INR) aumentado, cilindros urinários, glóbulos brancos na urina e aumento do pH da urina |  |

A caspofungina foi também avaliada na dose de 150 mg / dia (até 51 dias) em 100 doentes adultos (ver secção 5.1). O estudo comparou caspofungina a 50 mg / dia (após dose de indução de 70 mg, no Dia 1) com a dose de 150 mg / dia, no tratamento da candidíase invasiva. Neste grupo de doentes, a segurança de caspofungina nesta dose mais elevada é semelhante à apresentada pelos doentes a quem

foi administrada a dose de 50 mg / dia. A proporção de doentes com uma reação adversa grave associada ao fármaco ou com uma reação adversa associada ao fármaco que levou à descontinuação da caspofungina foi comparável nos 2 grupos de tratamento.

#### Doentes Pediátricos

A informação recolhida em 5 estudos clínicos com 171 doentes pediátricos sugere que a incidência total dos efeitos adversos (26,3%; 95% CI -19,9; 33,6) não é pior que a notificada para adultos tratados com caspofungina (43,1%; 95% CI - 40,0; 46,2). Contudo, os doentes pediátricos têm provavelmente um perfil de efeitos adversos diferente do apresentado pelos doentes adultos. Os efeitos adversos relacionados com o medicamento, mais frequentemente notificados em doentes pediátricos foram, febre (11,7%), erupção cutânea (4,7%) e cefaleia (2,9%).

#### Lista tabelada de reações adversas

Foram notificadas as seguintes reações adversas:

| <b>Classes de sistemas de órgãos</b>                              | <b>Muito frequentes (<math>\geq 1/10</math>)</b> | <b>Frequentes (<math>\geq 1/100</math>, <math>&lt; 1/10</math>)</b>                          |
|-------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Doenças do sangue e do sistema linfático</b>                   |                                                  | aumento dos eosinófilos                                                                      |
| <b>Doenças do sistema nervoso</b>                                 |                                                  | cefaleias                                                                                    |
| <b>Cardiopatias</b>                                               |                                                  | taquicardia                                                                                  |
| <b>Vasculopatias</b>                                              |                                                  | rubor, hipotensão                                                                            |
| <b>Afeções hepatobiliares</b>                                     |                                                  | níveis elevados das enzimas hepáticas (AST, ALT)                                             |
| <b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>                 |                                                  | erupções cutâneas/rash, prurido                                                              |
| <b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b> | febre                                            | arrepios, dor no local de inserção do cateter                                                |
| <b>Exames complementares de diagnóstico</b>                       |                                                  | hipocaliemia, hipomagnesemia, aumento da glucose, diminuição do fósforo e aumento do fósforo |

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

### 4.9 Sobredosagem

Foi notificada a administração inadvertida de uma dose até 400 mg de caspofungina num dia. Deste acontecimento não resultaram reações adversas clinicamente relevantes. A caspofungina não é dialisável.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antimicóticos para uso sistémico, código ATC: J02AX04

#### Mecanismo de ação

O acetato de caspofungina é um composto lipopeptídico semissintético (equinocandina) sintetizado a partir de um produto da fermentação de *Glarea lozoyensis*. O acetato de caspofungina inibe a síntese do beta (1,3)-D-glucano, um componente essencial da parede celular de vários fungos filamentosos e leveduras. O beta (1,3)-D-glucano não existe nas células dos mamíferos.

A atividade fungicida da caspofungina foi demonstrada contra leveduras de *Candida*. Estudos *in vitro* e *in vivo* demonstraram que a exposição do *Aspergillus* à caspofungina resulta na lise e morte das extremidades apicais das hifas e dos pontos de ramificação onde ocorrem o crescimento e a divisão celular.

#### Efeitos farmacodinâmicos

A caspofungina possui atividade *in vitro* contra as espécies de *Aspergillus* (*Aspergillus fumigatus* [N = 75], *Aspergillus flavus* [N = 111], *Aspergillus niger* [N = 31], *Aspergillus nidulans* [N = 8], *Aspergillus terreus* [N = 52] e *Aspergillus candidus* [N = 3]). A caspofungina possui também atividade *in vitro* contra espécies de *Candida* (*Candida albicans* [N = 1032], *Candida dubliniensis* [N = 100], *Candida glabrata* [N = 151], *Candida guilliermondii* [N = 67], *Candida kefyr* [N = 62], *Candida krusei* [N = 147], *Candida lipolytica* [N = 20], *Candida lusitanae* [N = 80], *Candida parapsilosis* [N = 215], *Candida rugosa* [N = 1] e *Candida tropicalis* [N = 258]), incluindo isolados com múltiplas mutações de transporte de resistência e os que têm resistência adquirida ou intrínseca ao fluconazol, anfotericina B e 5-flucitosina. Os testes de suscetibilidade foram realizados de acordo com uma modificação do método M38-A2 (para as espécies de *Aspergillus*) e do método M27-A3 (para espécies de *Candida*) do *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI, anteriormente conhecido como *National Committee for Clinical Laboratory Standards* [NCCLS]).

Foram estabelecidas técnicas padronizadas para a análise da suscetibilidade a leveduras pela EUCAST.

Não foram ainda definidos *breakpoints* para a caspofungina pela EUCAST, devido a variações inter-laboratoriais significativas nos intervalos das CIMs para a caspofungina. Ao invés de *breakpoints*, os isolados de *Candida* suscetíveis à anidulafungina bem como à micafungina, devem ser considerados suscetíveis à caspofungina. De forma semelhante, os isolados de *C. parapsilosis* com suscetibilidade intermédia à anidulafungina e micafungina podem ser considerados como tendo suscetibilidade intermédia à caspofungina.

#### Mecanismo de resistência

Foram identificados isolados de *Candida* com suscetibilidade reduzida à caspofungina num número reduzido de doentes, durante tratamento (CIMs para caspofungina >2 mg/l (aumento da CIM de 4 a 30 vezes) foram notificados utilizando técnicas padronizadas para determinação de CIM aprovadas pelo CLSI). O mecanismo de resistência identificado corresponde a mutações do gene FKS1 e/ou FKS2 (para *C. glabrata*). Estes casos foram associados a maus resultados clínicos.

Foi identificado o desenvolvimento de resistência *in vitro* à caspofungina pelas espécies de *Aspergillus*. Na limitada experiência clínica, não se observou resistência à caspofungina nos doentes com aspergilose invasiva. O mecanismo de resistência não foi estabelecido. A incidência de resistência à caspofungina pelos vários isolados clínicos de *Aspergillus* é rara. Tem sido observada resistência de *Candida* à caspofungina mas a incidência pode variar de acordo com a espécie ou região.

#### Eficácia e segurança clínicas

**Candidíase Invasiva em Doentes Adultos:** Duzentos e trinta e nove doentes foram envolvidos num estudo inicial para comparar a caspofungina e a anfotericina B no tratamento da candidíase invasiva. Vinte e quatro doentes tinham neutropenia. Os diagnósticos mais frequentes foram infeções da corrente sanguínea (candidémia) (77 %, n= 186) e peritonite por *Candida* (8 %, n=19); foram excluídos deste estudo os doentes com endocardite por *Candida*, osteomielite ou meningite. A caspofungina 50 mg foi administrada uma vez por dia após uma dose de carga de 70 mg, ao passo que a anfotericina B foi administrada em doses entre 0,6 a 0,7 mg/kg/dia a doentes não-neutropénicos ou em doses entre 0,7 a 1,0 mg/kg/dia a doentes neutropénicos. A duração média da terapêutica intravenosa foi de 11,9 dias, oscilando entre 1 e 28 dias. Considerou-se como resposta favorável o desaparecimento dos sintomas e a eliminação microbiológica da infeção por *Candida*. Foram incluídos duzentos e vinte e quatro doentes na análise da eficácia primária (análise MITT) da resposta no final da terapêutica intravenosa em estudo; as percentagens de respostas favoráveis para o tratamento da candidíase invasiva foram comparáveis para a caspofungina (73 % [80/109]) e para a anfotericina B (62 % [71/115]) [diferença % 12,7 (IC 95,6 % -0,7; 26,0)]. Nos doentes com candidémia, as percentagens de respostas favoráveis no final da terapêutica intravenosa em estudo foram comparáveis para a caspofungina (72 % [66/92]) e para a anfotericina B (63 % [59/94]) na análise de eficácia

primária (análise MITT) [diferença % 10,0 (IC 95,0 % -4,5; 24,5)]. Os dados de doentes com infeções noutras locais que não o sangue foram mais limitados. As percentagens de respostas favoráveis nos doentes neutropénicos foram de 7/14 (50 %) no grupo da caspofungina e de 4/10 (40 %) no grupo da anfotericina B. Estes dados limitados são suportados pelo resultado do estudo da terapêutica empírica.

Num segundo estudo, doentes com candidíase invasiva receberam doses diárias de caspofungina de 50mg / dia (após uma dose de indução de 70 mg no Dia 1) ou 150 mg / dia de caspofungina (ver secção 4.8). Neste estudo, a dose de caspofungina foi administrada durante 2 horas (em vez da administração de rotina de 1 hora). O estudo excluiu doentes com suspeita de endocardite por *Candida*, meningite ou osteomielite. Tratando-se de um estudo de terapia primária, os doentes refratários a administrações prévias de antifúngicos foram também excluídos. O número de doentes neutropénicos envolvido neste estudo foi também limitado (8,0%). A eficácia foi um objetivo secundário neste estudo. Os doentes que cumpriram os critérios de inclusão e a quem foi administrada uma ou mais doses da terapêutica de caspofungina em estudo foram incluídos na análise de eficácia. As taxas de sucesso global no fim da terapêutica com caspofungina foram similares nos 2 grupos de tratamento: 72 % (73/102) e 78 % (74/95) para os grupos de tratamento com caspofungina 50 mg e 150 mg, respetivamente (diferença de 6,3 % [95 % IC -5,9, 18,4]).

*Aspergilose Invasiva em Doentes Adultos:* Sessenta e nove doentes adultos (18-80 anos de idade), com aspergilose invasiva foram incluídos num estudo aberto, não-comparativo, para avaliar a segurança, tolerabilidade e eficácia da caspofungina. Os doentes envolvidos tinham que ser refratários (progressão da doença ou insucesso na melhoria com outras terapêuticas antifúngicas administradas durante pelo menos 7 dias) (84 % dos doentes envolvidos) ou intolerantes (16 % dos doentes envolvidos) a outras terapêuticas antifúngicas padrão. A maioria dos doentes tinha doenças subjacentes (neoplasia hematológica [N = 24], transplante alogénico da medula óssea ou transplante das células pluripotenciais [N = 18], transplante de órgãos [N = 8], tumores sólidos [N = 3] ou outras doenças [N = 10]). Foram utilizadas definições rigorosas adaptadas dos Critérios do Grupo de Estudo de Micose, para o diagnóstico da aspergilose invasiva e para a resposta à terapêutica (resposta favorável requeria melhoria clínica significativa nos exames radiográficos, assim como nos sinais e sintomas). A duração média da terapêutica foi de 33,7 dias, oscilando entre 1 a 162 dias. Um grupo de peritos independentes determinou que 41 % (26/63) dos doentes que receberam pelo menos uma dose de caspofungina apresentaram uma resposta positiva. Dos doentes submetidos a terapêutica com caspofungina por um período superior a 7 dias, 50 % (26/52) apresentaram uma resposta favorável. As percentagens de respostas favoráveis para os doentes que eram refratários ou intolerantes a terapêuticas prévias foram respetivamente de 36 % (19/53) e de 70 % (7/10). Apesar das doses de terapêuticas antifúngicas prévias em 5 doentes considerados como refratários terem sido inferiores às doses que são frequentemente administradas para a aspergilose invasiva, a percentagem de resposta favorável nestes doentes durante a terapêutica com caspofungina foi semelhante à observada nos restantes doentes refratários (2/5 versus 17/48, respetivamente). As percentagens de resposta entre os doentes com doença pulmonar e doença extrapulmonar foram respetivamente de 47 % (21/45) e de 28 % (5/18). Entre os doentes com doença extrapulmonar, 2 de 8 doentes, que também apresentaram envolvimento definitivo, provável ou possível do SNC, tiveram uma resposta favorável.

*Terapêutica Empírica em Doentes Adultos Neutropénicos, Febris:* Um número total de 1111 doentes com febre e neutropenia persistentes foram incluídos num estudo clínico e tratados com 50 mg de caspofungina uma vez por dia após uma dose de carga de 70 mg ou com 3,0 mg/kg/dia de anfotericina B lipossómica. Os doentes elegíveis tinham sido sujeitos a quimioterapia antineoplásica ou tinham sido submetidos a transplante das células estaminais hematopoiéticas, e apresentavam neutropenia (<500 células/mm<sup>3</sup> durante 96 horas) e febre (>38,0 °C) que não respondiam à terapêutica antibacteriana parentérica administrada num período ≥ 96 horas. Os doentes deveriam ser tratados até um período de 72 horas após resolução da neutropenia, durante um tempo máximo de 28 dias. Contudo, os doentes que tivessem infeção fúngica documentada podiam ser tratados durante mais tempo. Se o fármaco fosse bem tolerado, mas a febre do doente persistisse e o estado clínico se deteriorasse após 5 dias de terapêutica, a posologia do fármaco em estudo poderia ser aumentada para 70 mg/dia de caspofungina (13,3 % dos doentes tratados) ou para 5,0 mg/kg/dia de anfotericina B lipossómica (14,3 % dos doentes tratados). Foram incluídos 1095 doentes na análise de eficácia primária Intenção-De-Tratar Modificada (*Modified Intention-To-Treat* – MITT) da resposta favorável

global; a caspofungina (33,9 %) foi tão efetiva como a anfotericina B lipossômica (33,7 %) [diferença % de 0,2 (IC de 95,2 % -5,6, 6,0)]. Uma resposta globalmente favorável requeria o cumprimento de cada um dos seguintes 5 critérios: (1) tratamento bem sucedido de qualquer infecção fúngica inicial (51,9 % para a caspofungina [14/27], 25,9 % para a anfotericina B lipossômica [7/27]), (2) ausência de infecções fúngicas significativas durante a administração do fármaco em estudo ou no período de 7 dias após a finalização do tratamento (94,8 % para a caspofungina [527/556], 95,5 % para a anfotericina B lipossômica [515/539]), (3) sobrevivência durante 7 dias após a finalização da terapêutica em estudo (92,6 % para a caspofungina [515/556], 89,2 % para a anfotericina B lipossômica [481/539]), (4) nenhuma interrupção do tratamento com o fármaco em estudo devido à toxicidade relacionada com o fármaco ou à falta de eficácia (89,7 % para a caspofungina [499/556], 85,5 % para a anfotericina B lipossômica [461/539]), e (5) resolução da febre durante o período de neutropenia (41,2 % para a caspofungina [229/556], 41,4 % para a anfotericina B lipossômica [223/539]). As taxas de resposta à caspofungina e à anfotericina B lipossômica para as infecções iniciais causadas por espécies de *Aspergillus* foram, respetivamente, de 41,7 % (5/12) e de 8,3 % (1/12), e por espécies de *Candida* foram de 66,7 % (8/12) e de 41,7 % (5/12). Os doentes do grupo da caspofungina tiveram infecções significativas devido às seguintes leveduras e filamentosos pouco comuns: espécies de *Trichosporon* (1), espécies de *Fusarium* (1), espécies de *Mucor* (1) e espécies de *Rhizopus* (1).

#### População pediátrica

A segurança e eficácia da caspofungina foram avaliadas em doentes pediátricos dos 3 meses aos 17 anos de idade em dois ensaios clínicos multicêntricos, prospetivos. O desenho do estudo, os critérios de diagnóstico e os critérios para avaliação da eficácia foram semelhantes aos dos estudos correspondentes em doentes adultos (ver secção 5.1).

O primeiro estudo, que incluiu 82 doentes entre os 2 e os 17 anos de idade, foi um estudo aleatório em dupla ocultação que comparou a caspofungina (50 mg/m<sup>2</sup> IV uma vez por dia a seguir a uma dose de carga de 70 mg/m<sup>2</sup> no 1.º Dia [não excedendo 70 mg por dia]) à anfotericina B lipossômica (3 mg/kg IV por dia) num modelo de tratamento 2:1 (56 com caspofungina, 26 com anfotericina B lipossômica) como terapêutica empírica em doentes pediátricos com febre e neutropenia persistentes. As taxas globais de sucesso nos resultados da análise MITT, ajustados por grupos de risco, foram os seguintes: 46,6 % (26/56) para a caspofungina e 32,2 % (8/25) para a anfotericina B lipossômica.

O segundo estudo foi um estudo não-comparativo, aberto, prospetivo para avaliar a segurança e eficácia da caspofungina em doentes pediátricos (com idades dos 6 meses aos 17 anos) com candidíase invasiva, candidíase esofágica e aspergilose invasiva (como tratamento de recurso). Foram envolvidos quarenta e nove doentes, que receberam 50 mg/m<sup>2</sup> IV de caspofungina uma vez por dia, a seguir a uma dose de carga de 70 mg/m<sup>2</sup> no 1.º Dia (não excedendo 70 mg diários), dos quais 48 foram incluídos na análise MITT. Destes doentes, 37 tinham candidíase invasiva, 10 tinham aspergilose invasiva e 1 doente tinha candidíase esofágica. A taxa de resposta favorável na análise MITT, por indicação, no final da terapêutica com caspofungina, foi a seguinte: 81 % (30/37) na candidíase invasiva, 50 % (5/10) na aspergilose invasiva e 100 % (1/1) na candidíase esofágica.

Num estudo em dupla ocultação, aleatorizado (2:1) e controlado com comparador, a segurança, tolerabilidade e eficácia de caspofungina (2 mg/kg/d intravenosa, administrada por infusão durante 2 horas) vs anfotericina B desoxicolato (1 mg/kg/d) foram avaliadas em recém-nascidos e lactentes com idade inferior a 3 meses com candidíase invasiva (confirmada por cultura). Devido ao fraco recrutamento, o estudo foi concluído antecipadamente e foram aleatorizados apenas 51 doentes. A proporção de doentes com sobrevivência livre de fungo duas semanas após tratamento no grupo de tratamento da caspofungina (71,0 %) foi semelhante à observada no grupo de tratamento da anfotericina B desoxicolato (68,8 %). Não pode ser feita uma recomendação posológica para recém-nascidos e lactentes com base neste estudo.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

### Distribuição

A caspofungina apresenta elevada ligação à albumina. A fração plasmática não ligada da caspofungina varia entre 3,5 % em voluntários saudáveis e 7,6 % em doentes com candidíase invasiva. A distribuição desempenha o papel mais importante na farmacocinética plasmática da caspofungina e é o passo controlador da velocidade nas fases de alfa- e beta-distribuição. A distribuição para os tecidos atingiu o valor máximo ao fim de 1,5 a 2 dias após a administração, quando 92 % da dose estava distribuída nos tecidos. É provável que apenas uma pequena fração de caspofungina depositada nos tecidos volte mais tarde ao plasma como composto inalterado. Assim, a eliminação ocorre na ausência de um equilíbrio de distribuição, sendo impossível estimar de forma realista o volume de distribuição da caspofungina.

### Biotransformação

A caspofungina sofre uma degradação espontânea, convertendo-se num composto de anel aberto. O restante metabolismo envolve a hidrólise peptídica e a N-acetilação. Dois compostos intermédios, formados durante a degradação da caspofungina neste composto de anel aberto, formam adutos covalentes com proteínas plasmáticas, resultando, em baixa proporção, na ligação irreversível a proteínas plasmáticas.

Estudos *in vitro* mostram que a caspofungina não é um inibidor das enzimas 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6 ou 3A4 do citocromo P450. Em estudos clínicos, a caspofungina não induziu nem inibiu o metabolismo de outros medicamentos pelo CYP3A4. A caspofungina não é um substrato para a glicoproteína-P e é um substrato pobre para as enzimas do citocromo P450.

### Eliminação

A eliminação da caspofungina a partir do plasma é lenta, com uma depuração de 10-12 ml/min. As concentrações plasmáticas da caspofungina sofrem um decréscimo polifásico após perfusões intravenosas únicas de 1 hora. Imediatamente após a perfusão verifica-se uma fase-alfa curta, seguida de uma fase-beta com uma semivida entre 9 a 11 horas. Ocorre ainda uma fase-gama com uma semivida de 45 horas. A distribuição, ao contrário da excreção ou da biotransformação, é o mecanismo dominante que influencia a depuração plasmática.

Foi recuperada aproximadamente 75 % de uma dose radioativa durante 27 dias: 41 % na urina e 34 % nas fezes. Durante as primeiras 30 horas após a administração há pouca excreção ou biotransformação da caspofungina. A excreção é lenta e a semivida terminal de radioatividade foi de 12 a 15 dias. Uma pequena quantidade de caspofungina é excretada inalterada na urina (aproximadamente 1,4 % da dose).

A caspofungina apresenta uma farmacocinética não-linear moderada com acumulação aumentada à medida que se aumenta a dose, e uma dependência da dose no período que antecede o estado de equilíbrio, quando são administradas doses múltiplas.

### Populações especiais

Verificou-se exposição aumentada de caspofungina em doentes adultos com compromisso renal e compromisso hepático ligeiro, em indivíduos do sexo feminino e nos idosos. De uma forma geral, o aumento foi modesto, não tendo sido suficiente para requerer ajustamento posológico. Em doentes adultos com insuficiência hepática moderada ou em doentes com mais peso, pode ser necessário um ajustamento posológico (ver a seguir).

**Peso:** Na análise farmacocinética da população de doentes adultos com candidíase verificou-se que o peso influencia a farmacocinética da caspofungina. As concentrações plasmáticas diminuem com o aumento do peso. Previu-se que a exposição média num doente adulto com um peso de 80 kg será cerca de 23 % inferior à de um doente adulto com um peso de 60 kg (ver secção 4.2).

**Afeção hepática:** Em doentes adultos com insuficiência hepática ligeira e moderada, a AUC aumenta respetivamente em cerca de 20 e 75 %. Não há experiência clínica em doentes adultos com

compromisso hepático grave e em doentes pediátricos com compromisso hepático de qualquer grau. Num estudo de doses múltiplas, uma redução da dose diária para 35 mg em doentes adultos com insuficiência hepática moderada demonstrou originar uma AUC semelhante à obtida em indivíduos adultos com função hepática normal a receberem o regime padrão (ver secção 4.2).

**Compromisso renal:** Num estudo clínico de doses únicas de 70 mg, as farmacocinéticas da caspofungina foram semelhantes em voluntários adultos com compromisso renal ligeiro (depuração da creatinina entre 50 e 80 ml/min) e em indivíduos controlo. O compromisso renal moderado (depuração da creatinina entre 31 e 49 ml/min), avançado (depuração da creatinina entre 5 e 30 ml/min) e de último grau (depuração da creatinina <10 ml/min e dependente de diálise), aumentaram de forma moderada as concentrações plasmáticas de caspofungina após a administração de dose única (intervalo: 30 a 49 % para a AUC). Contudo, nos doentes adultos com candidíase invasiva, candidíase esofágica ou aspergilose invasiva que receberam doses diárias múltiplas de caspofungina 50 mg, não houve efeito significativo da insuficiência renal ligeira a avançada sobre as concentrações da caspofungina. Não é necessário qualquer ajustamento posológico nos doentes com insuficiência renal. A caspofungina não é dialisável, logo, não é necessária uma administração suplementar depois da hemodiálise.

**Sexo:** As concentrações plasmáticas da caspofungina foram em média 17-38 % superiores nas mulheres, em comparação com os homens.

**Idosos:** Foi observado um aumento modesto na AUC (28 %) e  $C_{24h}$  (32 %) nos indivíduos idosos do sexo masculino, em comparação com indivíduos jovens do sexo masculino. Nos doentes que foram tratados empiricamente ou que tinham candidíase invasiva, foi observado um efeito modesto semelhante da idade, nos doentes mais velhos, relativamente aos doentes mais novos.

**Raça:** Os dados farmacocinéticos dos doentes indicaram que não foram observadas diferenças clinicamente significativas na farmacocinética da caspofungina entre Caucasianos, Negros, Hispânicos e Mestiços.

#### Doentes Pediátricos:

Em adolescentes (com idades dos 12 aos 17 anos) a receber 50 mg/m<sup>2</sup> de caspofungina por dia (dose diária máxima de 70 mg), a AUC<sub>0-24h</sub> plasmática da caspofungina foi, em geral, comparável à observada em adultos a receber 50 mg de caspofungina por dia. Todos os adolescentes receberam doses diárias > 50 mg, e, de facto, 6 de 8 doentes receberam a dose máxima de 70 mg/dia. As concentrações plasmáticas de caspofungina nestes adolescentes foram reduzidas, em comparação com as dos adultos a receber 70 mg por dia, a dose mais frequentemente administrada a adolescentes.

Em crianças (com idades dos 2 aos 11 anos) a receber 50 mg/m<sup>2</sup> de caspofungina por dia (dose diária máxima de 70 mg), a AUC<sub>0-24h</sub> plasmática da caspofungina após doses múltiplas foi comparável à observada em adultos a receber 50 mg de caspofungina por dia.

Em crianças mais novas (com idades dos 12 aos 23 meses) a receber 50 mg/m<sup>2</sup> de caspofungina por dia (dose diária máxima de 70 mg), a AUC<sub>0-24h</sub> plasmática da caspofungina após doses múltiplas foi comparável à observada em adultos a receber 50 mg de caspofungina por dia e à de crianças mais velhas (2 a 11 anos de idade) a receber a dose diária de 50 mg/m<sup>2</sup>.

Em geral, os dados de segurança, eficácia e farmacocinética disponíveis são limitados a doentes dos 3 aos 10 meses de idade. Os dados farmacocinéticos de uma criança de 10 meses a receber a dose diária de 50 mg/m<sup>2</sup> revelaram uma AUC<sub>0-24h</sub> dentro do mesmo intervalo da observada em crianças mais velhas e adultos com as doses de 50 mg/m<sup>2</sup> e de 50 mg, respetivamente, enquanto que numa criança de 6 meses a receber a dose de 50 mg/m<sup>2</sup>, a AUC<sub>0-24h</sub> foi um pouco superior.

Em recém-nascidos e bebés (< 3 meses) a receber 25 mg/m<sup>2</sup> de caspofungina por dia (correspondente a uma dose diária média de 2,1 mg/kg), o pico de concentração da caspofungina ( $C_{1h}$ ) e a concentração de vale de caspofungina ( $C_{24h}$ ) após doses múltiplas, foram comparáveis às observadas em adultos a receber 50 mg de caspofungina por dia. No 1.º Dia, a  $C_{1h}$  foi comparável e a  $C_{24h}$  foi ligeiramente

aumentada (36 %) nestes recém-nascidos e bebês, em comparação com os adultos. Contudo, observou-se variabilidade quer na  $C_{1h}$  (média geométrica no 4.º Dia de 11,73 µg/ml, intervalo de 2,63 a 22,05 µg/ml), quer na  $C_{24h}$  (média geométrica no 4.º Dia de 3,55 µg/ml, intervalo de 0,13 a 7,17 µg/ml). Neste estudo não foram efetuadas determinações da  $AUC_{24h}$  devido à insuficiente amostragem de plasma. De notar que a eficácia e segurança da caspofungina não foram estudadas de forma adequada em ensaios clínicos prospetivos envolvendo recém-nascidos e bebês com menos de 3 meses de idade.

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os estudos de toxicidade repetida em ratos e macacos utilizando doses até 7-8 mg/kg administradas por via intravenosa, originaram reações no local de injeção nos ratos e nos macacos, sinais de libertação de histamina nos ratos e evidência de efeitos adversos no fígado do macaco. Os estudos de toxicidade do desenvolvimento em ratos demonstraram que a caspofungina causou diminuições nos pesos corporais dos fetos e um aumento da incidência de ossificação incompleta da vértebra, esterno embrionário e ossos cranianos em doses de 5 mg/kg, que eram associadas a efeitos adversos maternos tais como sinais de libertação de histamina em ratos fêmea grávidas. Verificou-se também um aumento da incidência de costelas cervicais. A caspofungina foi negativa em testes *in vitro* para avaliar o potencial de genotoxicidade, assim como no teste cromossómico da medula óssea *in vivo* do ratinho. Não foram efetuados estudos a longo prazo em animais para avaliar o potencial carcinogénico. Não foram observados efeitos na fertilidade para a caspofungina, em estudos conduzidos em ratos machos e fêmeas, com doses até 5mg/kg/dia.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1. Lista dos excipientes

Sacarose

Manitol

Ácido succínico

Hidróxido de sódio (para ajustar o pH)

### 6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não deve ser misturado com soluções que contenham glucose, uma vez que Caspofungina Accord não é estável em solventes que contenham glucose. Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

### 6.3 Prazo de validade

2 anos

Concentrado reconstituído: deve ser utilizado imediatamente. Os dados de estabilidade mostraram que o concentrado para solução para perfusão pode ser conservado até 24 horas, se o frasco para injetáveis for conservado a uma temperatura igual ou inferior a 25 °C, e reconstituído com água para injetáveis.

Solução de perfusão diluída para o doente: deve ser utilizada imediatamente. Os dados de estabilidade mostraram que o produto pode ser utilizado no prazo de 24 horas, se for conservado a uma temperatura igual ou inferior a 25 °C, ou no prazo de 48 horas, se o saco de perfusão intravenosa (frasco) for conservado no frigorífico (2 a 8 °C) e diluído com solução de cloreto de sódio para perfusão a 9 mg/ml (0,9 %), 4,5 mg/ml (0,45 %) ou 2,25 mg/ml (0,225 %), ou com solução de Lactato de Ringer.

Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado imediatamente. Se não for imediatamente utilizado, os tempos e condições de conservação efetuados antes da utilização são da

responsabilidade do utilizador e normalmente não seriam superiores a 24 horas entre 2 e 8 °C, exceto se a reconstituição e a diluição tiverem ocorrido em condições asséticas validadas.

#### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Frascos para injetáveis por abrir: conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C).

Condições de conservação após reconstituição e diluição do medicamento, ver secção 6.3.

#### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

##### Caspofungina Accord 50 mg pó para concentrado para solução para perfusão

Frasco para injetáveis de vidro Tipo I de 10 ml com uma rolha de borracha bromobutílica e um selo de alumínio vermelho com um botão de plástico transparente de destacar.

##### Caspofungina Accord 70 mg pó para concentrado para solução para perfusão

Frasco para injetáveis de vidro Tipo I de 10 ml com uma rolha de borracha bromobutílica e um selo de alumínio cor-de-laranja com um botão de plástico transparente de destacar.

Fornecido em embalagens com 1 frasco para injetáveis.

#### **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

##### Reconstituição de Casfungin Accord

NÃO USAR SOLUÇÕES QUE CONTENHAM GLUCOSE, uma vez que Caspofungina Accord não é estável em soluções que contêm glucose. NÃO MISTURAR OU CO-PERFUNDIR CASPOFUNGINA ACCORD COM OUTROS MEDICAMENTOS, uma vez que não existem dados disponíveis sobre a compatibilidade de Caspofungina Accord com outras substâncias intravenosas, aditivos ou medicamentos. Inspeccionar visualmente a solução para perfusão para deteção de partículas ou descoloração.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

#### **INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO EM DOENTES ADULTOS (Caspofungina Accord 50 mg)**

##### **Passo 1 Obter a preparação reconstituída nos frascos convencionais para injetáveis**

Para obter a preparação reconstituída a partir do pó, esperar que o frasco para injetáveis atinja a temperatura ambiente e adicionar assepticamente 10,5 ml de água para injetáveis. As preparações reconstituídas apresentam as seguintes concentrações: 5,2 mg/ml.

O pó compacto liofilizado branco a esbranquiçado dissolver-se-á completamente. Misturar cuidadosamente até obter uma solução límpida. O aspeto das preparações reconstituídas deverá ser inspecionado visualmente para deteção de partículas ou descoloração. Esta preparação reconstituída pode ser conservada até 24 horas a temperatura igual ou inferior a 25 °C.

##### **Passo 2 Preparar a solução final de Caspofungina Accord para perfusão no doente**

As soluções parentéricas para a solução para perfusão final que deverão ser utilizadas são: solução de cloreto de sódio para injetáveis de 9 mg/ml ou solução de lactato de Ringer. A solução para perfusão prepara-se adicionando assepticamente uma quantidade adequada da solução concentrada (apresentada na tabela seguinte) a um saco ou frasco de solução para perfusão de 250 ml. Quando for clinicamente necessário, nas doses diárias de 50 mg ou 35 mg, poderão ser utilizados volumes reduzidos de 100 ml de solução para perfusão. Não utilizar se a solução estiver turva ou tiver precipitado.

## PREPARAÇÃO DA SOLUÇÃO PARA PERFUSÃO EM ADULTOS

| DOSE*                                                                                                         | Volume do concentrado de Caspofungina Accord a transferir para o frasco ou saco de solução parentérica | Concentração final da preparação padrão de Caspofungina Accord em 250 ml | Concentração final da preparação de Caspofungina Accord em volume reduzido de 100 ml |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 50 mg                                                                                                         | 10 ml                                                                                                  | 0,20 mg/ml                                                               | -                                                                                    |
| 50 mg num volume reduzido                                                                                     | 10 ml                                                                                                  | -                                                                        | 0,47 mg/ml                                                                           |
| 35 mg para compromisso hepático moderado (a partir de um frasco para injetáveis de 50 mg)                     | 7 ml                                                                                                   | 0,14 mg/ml                                                               | -                                                                                    |
| 35 mg para compromisso hepático moderado (a partir de um frasco para injetáveis de 50 mg) num volume reduzido | 7 ml                                                                                                   | -                                                                        | 0,34 mg/ml                                                                           |

\* Devem usar-se 10,5 ml para preparar todas as soluções reconstituídas.

### INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO EM DOENTES ADULTOS (Caspofungina Accord 70 mg)

#### Passo 1 Obter a preparação reconstituída nos frascos convencionais para injetáveis

Para obter a preparação reconstituída a partir do pó, esperar que o frasco para injetáveis atinja a temperatura ambiente e adicionar asseticamente 10,5 ml de água para injetáveis. As preparações reconstituídas apresentam as seguintes concentrações: 7,2 mg/ml.

O pó compacto liofilizado branco a esbranquiçado dissolver-se-á completamente. Misturar cuidadosamente até obter uma solução límpida. O aspeto das preparações reconstituídas deverá ser inspecionado visualmente para deteção de partículas ou descoloração. Esta preparação reconstituída pode ser conservada até 24 horas a temperatura igual ou inferior a 25 °C.

#### Passo 2 Preparar a solução final de Caspofungina Accord para perfusão no doente

As soluções parentéricas para a solução para perfusão final que deverão ser utilizadas são: solução de cloreto de sódio para injetáveis de 9 mg/ml ou solução de lactato de Ringer. A solução para perfusão prepara-se adicionando asseticamente uma quantidade adequada da solução concentrada (apresentada na tabela seguinte) a um saco ou frasco de solução para perfusão de 250 ml. Quando for clinicamente necessário, nas doses diárias de 50 mg ou 35 mg, poderão ser utilizados volumes reduzidos de 100 ml de solução para perfusão. Não utilizar se a solução estiver turva ou tiver precipitado.

## PREPARAÇÃO DA SOLUÇÃO PARA PERFUSÃO EM ADULTOS

| DOSE*                                                                                     | Volume do concentrado de Caspofungina Accord a transferir para o frasco ou saco de solução parentérica | Concentração final da preparação padrão de Caspofungina Accord em 250 ml | Concentração final da preparação de Caspofungina Accord em volume reduzido de 100 ml |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 70 mg                                                                                     | 10 ml                                                                                                  | 0,28 mg/ml                                                               | Não recomendado                                                                      |
| 70 mg<br>(a partir de dois frascos para injetáveis de 50 mg)**                            | 14 ml                                                                                                  | 0,28 mg/ml                                                               | Não recomendado                                                                      |
| 35 mg para compromisso hepático moderado (a partir de um frasco para injetáveis de 70 mg) | 5 ml                                                                                                   | 0,14 mg/ml                                                               | 0,34 mg/ml                                                                           |

\* Devem usar-se 10,5 ml para preparar todas as soluções reconstituídas

\*\*Se não estiver disponível o frasco para injetáveis de 70 mg, a dose de 70 mg pode ser preparada a partir de dois frascos para injetáveis de 50 mg

### INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO EM DOENTES PEDIÁTRICOS (Caspofungina Accord 50 mg)

#### Cálculo da Área da Superfície Corporal (ASC) para administração pediátrica

Antes da preparação da perfusão, calcular a área da superfície corporal (ASC) do doente, usando a seguinte fórmula: (Fórmula de Mosteller)

$$ASC (m^2) = \sqrt{\frac{\text{Altura (cm)} \times \text{Peso (Kg)}}{3600}}$$

#### Preparação da solução para perfusão de 70 mg/m<sup>2</sup> para doentes pediátricos > 3 meses de idade (usando um frasco para injetáveis de 50 mg)

- Determinar a dose de carga real a ser utilizada nos doentes pediátricos, através da ASC (conforme cálculo acima) e da seguinte equação:  
 $ASC (m^2) \times 70 \text{ mg/m}^2 = \text{Dose de Carga}$   
A dose de carga máxima no 1.º Dia não deve exceder 70 mg, independentemente da dose calculada para o doente.
- Esperar que o frasco para injetáveis refrigerado de Caspofungina Accord atinja a temperatura ambiente.
- Adicionar asseticamente 10,5 ml de água para injetáveis.<sup>a</sup> Esta solução reconstituída pode ser conservada até 24 horas a temperatura igual ou inferior a 25 °C.<sup>b</sup> A concentração final de caspofungina no frasco para injetáveis será de 5,2 mg/ml.
- Remover do frasco para injetáveis o volume de medicamento equivalente à dose de carga calculada (Passo 1). Transferir asseticamente este volume (ml)<sup>c</sup> da solução reconstituída de Caspofungina Accord para um saco de perfusão IV (ou frasco) contendo 250 ml de Solução de Cloreto de Sódio para perfusão a 0,9 %, 0,45 % ou 0,225 %, ou Solução de Lactato de Ringer para perfusão. Em alternativa, o volume (ml)<sup>c</sup> da solução reconstituída de Caspofungina Accord pode ser adicionado a um volume reduzido de Solução de Cloreto de Sódio para perfusão a 0,9 %, 0,45 % ou 0,225 % ou Solução de Lactato de Ringer para perfusão, de modo a não exceder uma concentração final de 0,5 mg/ml. Esta solução para perfusão tem de ser utilizada no prazo de 24 horas se conservada a temperatura igual ou inferior a 25 °C ou no prazo de 48 horas se conservada no frigorífico entre 2 e 8 °C.

**Preparação da solução para perfusão de 50 mg/m<sup>2</sup> para doentes pediátricos > 3 meses de idade (usando um frasco para injetáveis de 50 mg)**

1. Determinar a dose de manutenção diária real a ser utilizada nos doentes pediátricos, através da ASC (conforme cálculo acima) e da seguinte equação:  
 $ASC (m^2) \times 50 \text{ mg/m}^2 = \text{Dose de Manutenção Diária}$   
A dose de manutenção diária não deve exceder 70 mg, independentemente da dose calculada para o doente.
2. Esperar que o frasco para injetáveis refrigerado de Caspofungina Accord atinja a temperatura ambiente.
3. Adicionar aseticamente 10,5 ml de água para injetáveis.<sup>a</sup> Esta solução reconstituída pode ser conservada até 24 horas a temperatura igual ou inferior a 25 °C<sup>b</sup>. A concentração final de caspofungina no frasco para injetáveis será de 5,2 mg/ml.
4. Remover do frasco para injetáveis o volume de medicamento equivalente à dose de manutenção diária calculada (Passo 1). Transferir aseticamente este volume (ml)<sup>c</sup> da solução reconstituída de Caspofungina Accord para um saco de perfusão IV (ou frasco) contendo 250 ml de Solução de Cloreto de Sódio para perfusão a 0,9 %, 0,45 % ou 0,225 %, ou Solução de Lactato de Ringer para perfusão. Em alternativa, o volume (ml)<sup>c</sup> da solução reconstituída de Caspofungina Accord pode ser adicionado a um volume reduzido de Solução de Cloreto de Sódio para perfusão a 0,9 %, 0,45 % ou 0,225 % ou Solução de Lactato de Ringer para perfusão, de modo a não exceder uma concentração final de 0,5 mg/ml. Esta solução para perfusão tem de ser utilizada no prazo de 24 horas se conservada a temperatura igual ou inferior a 25 °C ou no prazo de 48 horas se conservada no frigorífico entre 2 e 8 °C.

**Notas sobre a preparação:**

- a. A massa branca e esbranquiçada dissolver-se-á completamente. Misturar cuidadosamente até obter uma solução límpida.
- b. Inspeccionar visualmente a solução reconstituída para deteção de partículas ou descoloração durante a reconstituição e antes da perfusão. Não usar se a solução estiver turva ou tiver precipitado.
- c. Caspofungina Accord é formulado de modo a dispensar a dose total expressa no rótulo do frasco para injetáveis (50 mg) quando se retiram 10 ml do frasco para injetáveis.

**INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO EM DOENTES PEDIÁTRICOS (Caspofungina Accord 70 mg)**

**Cálculo da Área da Superfície Corporal (ASC) para administração pediátrica**

Antes da preparação da perfusão, calcular a área da superfície corporal (ASC) do doente, usando a seguinte fórmula: (Fórmula de Mosteller)

$$ASC (m^2) = \sqrt{\frac{\text{Altura (cm)} \times \text{Peso (Kg)}}{3600}}$$

**Preparação da solução para perfusão de 70 mg/m<sup>2</sup> para doentes pediátricos > 3 meses de idade (usando um frasco para injetáveis de 70 mg)**

1. Determinar a dose de carga real a ser utilizada nos doentes pediátricos, através da ASC (conforme cálculo acima) e da seguinte equação:  
 $ASC (m^2) \times 70 \text{ mg/m}^2 = \text{Dose de Carga}$   
A dose de carga máxima no 1.º Dia não deve exceder 70 mg, independentemente da dose calculada para o doente.
2. Esperar que o frasco para injetáveis refrigerado de Caspofungina Accord atinja a temperatura ambiente.

3. Adicionar asseticamente 10,5 ml de água para injetáveis.<sup>a</sup> Esta solução reconstituída pode ser conservada até 24 horas a temperatura igual ou inferior a 25 °C.<sup>b</sup> A concentração final de caspofungina no frasco para injetáveis será de 7,2 mg/ml.
4. Remover do frasco para injetáveis o volume de medicamento equivalente à dose de carga calculada (Passo 1). Transferir asseticamente este volume (ml)<sup>c</sup> da solução reconstituída de Caspofungina Accord para um saco de perfusão IV (ou frasco) contendo 250 ml de Solução de Cloreto de Sódio para perfusão a 0,9 %, 0,45 % ou 0,225 %, ou Solução de Lactato de Ringer para perfusão.  
Em alternativa, o volume (ml)<sup>c</sup> da solução reconstituída de Caspofungina Accord pode ser adicionado a um volume reduzido de Solução de Cloreto de Sódio para perfusão a 0,9 %, 0,45 % ou 0,225 % ou Solução de Lactato de Ringer para perfusão, de modo a não exceder uma concentração final de 0,5 mg/ml. Esta solução para perfusão tem de ser utilizada no prazo de 24 horas se conservada a temperatura igual ou inferior a 25 °C ou no prazo de 48 horas se conservada no frigorífico entre 2 e 8 °C.

**Preparação da solução para perfusão de 50 mg/m<sup>2</sup> para doentes pediátricos > 3 meses de idade (usando um frasco para injetáveis de 70 mg)**

1. Determinar a dose de manutenção diária real a ser utilizada nos doentes pediátricos, através da ASC (conforme cálculo acima) e da seguinte equação:  
$$ASC (m^2) \times 50 \text{ mg/m}^2 = \text{Dose de Manutenção Diária}$$
  
A dose de manutenção diária não deve exceder 70 mg, independentemente da dose calculada para o doente.
2. Esperar que o frasco para injetáveis refrigerado de Caspofungina Accord atinja a temperatura ambiente.
3. Adicionar asseticamente 10,5 ml de água para injetáveis.<sup>a</sup> Esta solução reconstituída pode ser conservada até 24 horas a temperatura igual ou inferior a 25 °C.<sup>b</sup> A concentração final de caspofungina no frasco para injetáveis será de 7,2 mg/ml.
4. Remover do frasco para injetáveis o volume de medicamento equivalente à dose de manutenção diária calculada (Passo 1). Transferir asseticamente este volume (ml)<sup>c</sup> da solução reconstituída de Caspofungina Accord para um saco de perfusão IV (ou frasco) contendo 250 ml de Solução de Cloreto de Sódio para perfusão a 0,9 %, 0,45 % ou 0,225 %, ou Solução de Lactato de Ringer para perfusão.  
Em alternativa, o volume (ml)<sup>c</sup> da solução reconstituída de Caspofungina Accord pode ser adicionado a um volume reduzido de Solução de Cloreto de Sódio para perfusão a 0,9 %, 0,45 % ou 0,225 % ou Solução de Lactato de Ringer para perfusão, de modo a não exceder uma concentração final de 0,5 mg/ml. Esta solução para perfusão tem de ser utilizada no prazo de 24 horas se conservada a temperatura igual ou inferior a 25 °C ou no prazo de 48 horas se conservada no frigorífico entre 2 e 8 °C.

**Notas sobre a preparação:**

- a. A massa branca a esbranquiçada dissolver-se-á completamente. Misturar cuidadosamente até obter uma solução límpida.
- b. Inspeccionar visualmente a solução reconstituída para deteção de partículas ou descoloração durante a reconstituição e antes da perfusão. Não usar se a solução estiver turva ou tiver precipitado.
- c. Caspofungina Accord é formulado de modo a dispensar a dose total expressa no rótulo do frasco para injetáveis (70 mg) quando se retiram 10 ml do frasco para injetáveis.

**7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6ª planta,  
08039 Barcelona,  
Espanha

**8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

50 mg: EU/1/15/1081/001  
70 mg: EU/1/15/1081/002

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 11 fevereiro 2016

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da Internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Medicamento já não autorizado

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do(s) fabricantes responsáveis pela libertação do lote

Accord Healthcare Limited  
Sage House, 319 Pinner Road  
North Harrow, Middlesex, HA1 4HF  
Reino Unido

Xellia Pharmaceuticals ApS  
Dalslandsgade 11, København S,  
2300, Dinamarca

O folheto informativo que acompanha o medicamento deve mencionar o nome e o endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2.)

## **C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

### **• Relatórios Periódicos de Segurança**

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

## **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

### **• Plano de Gestão de Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão de risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas do perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

Medicamento já não autorizado

Medicamento já não autorizado

#### **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Caspofungina Accord 50 mg pó para concentrado para solução para perfusão  
caspofungina

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada frasco para injetáveis contém: 50 mg de caspofungina (sob a forma de acetato)

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Excipientes: sacarose, manitol, ácido succínico e hidróxido de sódio.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Pó para concentrado para solução para perfusão  
1 frasco para injetáveis

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via intravenosa após reconstituição do concentrado e posterior diluição.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6ª planta,  
08039 Barcelona,  
Espanha

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/15/1081/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:  
SN:  
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Caspofungina Accord 50 mg pó para concentrado  
caspofungina  
Via intravenosa

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Accord

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

**6. OUTRAS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Caspofungina Accord 70 mg pó para concentrado para solução para perfusão  
caspofungina

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada frasco para injetáveis contém: 70 mg de caspofungina (sob a forma de acetato)

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Excipientes: sacarose, manitol, ácido succínico e hidróxido de sódio.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Pó para concentrado para solução para perfusão  
1 frasco para injetáveis

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via intravenosa após reconstituição do concentrado e posterior diluição.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6ª planta,  
08039 Barcelona,  
Espanha

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/15/1081/002

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:  
SN:  
NN:

|                                                                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO</b> |
|---------------------------------------------------------------------------------------|

|                                         |
|-----------------------------------------|
| <b>RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS</b> |
|-----------------------------------------|

|                                                         |
|---------------------------------------------------------|
| <b>1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO</b> |
|---------------------------------------------------------|

Caspofungina Accord 70 mg pó para concentrado  
caspofungina  
Via intravenosa

|                                                                   |
|-------------------------------------------------------------------|
| <b>2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO</b> |
|-------------------------------------------------------------------|

Accord

|                             |
|-----------------------------|
| <b>3. PRAZO DE VALIDADE</b> |
|-----------------------------|

EXP

|                          |
|--------------------------|
| <b>4. NÚMERO DO LOTE</b> |
|--------------------------|

Lot

|                                               |
|-----------------------------------------------|
| <b>5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE</b> |
|-----------------------------------------------|

|                  |
|------------------|
| <b>6. OUTRAS</b> |
|------------------|

**B. FOLHETO INFORMATIVO**

Medicamento já não autorizado

## **Folheto informativo: Informação para o utilizador**

### **Caspofungina Accord 50 mg pó para concentrado para solução para perfusão Caspofungina Accord 70 mg pó para concentrado para solução para perfusão caspofungina**

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar ou a sua criança começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto**

1. O que é Caspofungina Accord e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Caspofungina Accord
3. Como utilizar Caspofungina Accord
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Caspofungina Accord
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Caspofungina Accord e para que é utilizado**

##### **O que é Caspofungina Accord**

Caspofungina Accord contém um medicamento chamado caspofungina. Este medicamento pertence a um grupo de medicamentos chamados antifúngicos.

##### **Para que é utilizado Caspofungina Accord**

Caspofungina Accord é utilizado para tratar as seguintes infeções em crianças, adolescentes e adultos:

- Infeções fúngicas graves nos seus tecidos ou órgãos (chamada “candidíase invasiva”). Esta infeção é causada por um fungo (levedura) chamada Candida.  
As pessoas que foram submetidas recentemente a uma operação e as que têm um sistema imunitário mais fraco podem ter este tipo de infeção. Os sintomas mais frequentes deste tipo de infeções são febre e arrepios que não respondem a antibióticos.
- Infeções fúngicas no nariz, seios nasais ou pulmões (chamada “aspergilose invasiva”), se outros tratamentos antifúngicos não tiveram efeito, ou lhe tiverem causado efeitos secundários. Esta infeção é causada por um fungo chamado Aspergillus.  
As pessoas que estão a fazer quimioterapia, pessoas que foram submetidas a um transplante e os que têm um sistema imunitário mais fraco podem ter este tipo de infeção.
- Suspeita de infeção fúngica se tiver febre e baixo número de glóbulos brancos, que não melhorou com o tratamento com antibióticos. Pessoas em risco de ter uma infeção fúngica incluem as que foram recentemente operadas ou que têm um sistema imunitário mais fraco.

##### **Como funciona o Caspofungina Accord**

O Caspofungina Accord torna as células fúngicas frágeis e evita o correto crescimento dos fungos. Isto evita que a infeção se dissemine e permite que as defesas naturais do organismo consigam eliminar a infeção.

#### **2. O que precisa de saber antes de utilizar Caspofungina Accord**

##### **Não utilize Caspofungina Accord**

- se tem alergia à caspofungina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na seção 6).

Se não tem a certeza, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado o medicamento.

### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar Caspofungina Accord se:

- for alérgico a qualquer outro medicamento
- alguma vez teve problemas no fígado – pode precisar de uma dose diferente deste medicamento
- já está a tomar ciclosporina (utilizado para ajudar na prevenção da rejeição após um transplante de órgão ou para suprimir o seu sistema imunitário) pois o seu médico pode precisar de realizar testes adicionais ao seu sangue durante o tratamento.
- teve qualquer outro problema médico.

Se alguma das situações anteriores se aplicar a si (ou se não tem a certeza), fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado Caspofungina Accord.

Caspofungina Accord pode também causar Reações Adversas Graves na Pele tais como Síndrome de Stevens-Johnson (SJS) e necrólise epidérmica tóxica (TEN).

### **Outros medicamentos e Caspofungina Accord**

Por favor, informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Isto inclui medicamentos que obteve sem receita médica ou medicamentos à base de plantas. Isto porque Caspofungina Accord pode afetar o modo como atuam outros medicamentos. Há também medicamentos que podem alterar o efeito de Caspofungina Accord.

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se está a tomar alguns dos seguintes medicamentos:

- ciclosporina ou tacrolimus (utilizado para ajudar na prevenção da rejeição de um órgão transplantado ou para suprimir o sistema imunitário) pois o seu médico pode precisar de realizar testes adicionais ao sangue durante o tratamento.
- alguns medicamentos anti-VIH tais como efavirenz ou nevirapina
- fenitoína ou carbamazepina (utilizados para tratar crises convulsivas)
- dexametasona (um corticosteroide)
- rifampicina (um antibiótico)

Se algum dos medicamentos anteriores se aplica a si (ou se não tem a certeza), fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado Caspofungina Accord.

### **Gravidez e amamentação**

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

- Caspofungina Accord não foi estudado em mulheres grávidas. Só deve ser usado na gravidez se o potencial benefício justificar o potencial risco para o bebé que irá nascer.
- As mulheres a quem é administrado Caspofungina Accord não devem amamentar.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Não há informação que sugira que Caspofungina Accord afete a sua capacidade para conduzir ou utilizar máquinas.

## **3. Como utilizar Caspofungina Accord**

Caspofungina Accord será sempre preparado e administrado por um profissional de saúde.

Ser-lhe-á administrado Caspofungina Accord:

- uma vez por dia
- por injeção lenta numa veia (perfusão intravenosa)
- durante aproximadamente 1 hora

O seu médico determinará a duração do tratamento, assim como a quantidade de Caspofungina Accord que lhe será dada por dia. O seu médico irá vigiar como o medicamento funciona consigo. Se o seu peso for superior a 80 kg, pode necessitar de uma dose diferente.

### **Crianças e adolescentes**

A dose para crianças e adolescentes pode diferir da dose utilizada em adultos.

### **Se lhe for administrado mais Caspofungina Accord do que deveria**

O seu médico irá vigiar a cada dia a dose de Caspofungina Accord de que necessita e durante quando tempo. Se está preocupado por achar que pode ter-lhe sido administrada uma quantidade excessiva de Caspofungina Accord, informe imediatamente o seu médico ou enfermeiro.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

## **4. Efeitos secundários possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

### **Fale imediatamente com o seu médico ou enfermeiro se sentir algum dos seguintes efeitos adversos – poderá precisar de tratamento médico urgente:**

- erupções na pele, comichão, sensação de calor, inchaço da face, lábios ou garganta ou dificuldade em respirar – poderá estar a ter uma reação de libertação de histamina ao medicamento.
- respiração difícil e ruidosa ou agravamento de erupções da pele já existentes – poderá estar a ter uma reação alérgica ao medicamento.
- Tosse, dificuldades respiratórias graves – se for adulto e tem aspergilose invasiva, poderá estar a ter um problema respiratório grave que pode resultar em insuficiência respiratória.
- erupção na pele, descamação da pele, feridas das membranas mucosas, urticária, extensa zona de descamação da pele.

Como com qualquer outro medicamento sujeito a receita médica, alguns efeitos secundários poderão ser graves. Peça ao seu médico mais informações.

Outros efeitos adversos em adultos incluem:

### **Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas):**

- Diminuição da hemoglobina (redução da substância que transporta oxigénio no sangue), diminuição do número de glóbulos brancos
- Diminuição de albumina (um tipo de proteína) no seu sangue, diminuição da quantidade de potássio ou níveis baixos de potássio no sangue
- Dor de cabeça
- Inflamação da veia
- Dificuldade em respirar
- Diarreia, náuseas ou vômitos
- Alterações dos resultados de algumas análises laboratoriais ao sangue (incluindo valores aumentados de algumas análises ao fígado)
- Comichão, erupções na pele, vermelhidão da pele ou suar mais que o habitual
- Dor nas articulações

- Arrepios, febre
- Comichão no local de injeção

**Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas):**

- Alterações dos resultados de algumas análises laboratoriais ao sangue (incluindo alterações da coagulação sanguínea, plaquetas, glóbulos vermelhos e glóbulos brancos)
- Perda de apetite, aumento do fluido corporal, desequilíbrio dos níveis de sal no organismo, aumento da quantidade de açúcar no sangue, diminuição da quantidade de cálcio no sangue, aumento da quantidade de cálcio no sangue, diminuição da quantidade de magnésio no sangue, aumento da acidez do sangue
- Desorientação, nervosismo, incapacidade de dormir
- Sensação de tonturas, diminuição dos sentidos ou da sensibilidade (especialmente na pele), tremores, sonolência, perturbações do paladar, formigues ou dormência
- Visão turva, lacrimejo aumentado, pálpebra inchada, amarelecimento da zona branca dos olhos
- Sensação de batimento acelerado ou irregular do coração, batimento cardíaco rápido, batimento irregular do coração, ritmo do coração anormal, falência do coração
- Vermelhidão da face, afrontamentos, aumento da pressão arterial, diminuição da pressão arterial, vermelhidão ao longo da veia que está extremamente sensível ao toque
- Contração dos feixes musculares que rodeiam as vias respiratórias, resultando em pieira ou tosse, ritmo respiratório aumentado, falta de ar que o acorda durante o sono, diminuição de oxigénio no sangue, sons respiratórios anormais, fervores nos pulmões, pieira, nariz entupido, tosse, dor de garganta
- Dor de barriga, dor na zona superior da barriga, inchaço, obstipação, dificuldade em engolir, boca seca, indigestão, gases, desconforto no estômago, inchaço por acumulação de líquidos na barriga
- Diminuição do fluxo de biliar, fígado aumentado, coloração amarela da pele e/ou da zona branca dos olhos, danos no fígado causados por uma droga ou químico, perturbações do funcionamento do fígado
- Alterações da pele, comichão generalizada, urticária, erupções na pele de aparências variadas, pele anormal, zonas vermelhas e frequentemente com comichão nos seus braços e pernas e, por vezes, na face e resto do corpo
- Dor nas costas, dor num braço ou perna, dor óssea, dor muscular, fraqueza muscular
- Perda da função renal, perda súbita da função renal
- Dor no local do cateter, queixas no local de injeção (vermelhidão, corrimento, dor, inchaço, irritação, erupção cutânea, comichão, vazamento de líquido do cateter para o tecido), inflamação da veia no local de injeção
- Aumento da pressão arterial e alterações dos resultados de algumas análises laboratoriais ao sangue (incluindo aos eletrólitos dos rins e nos testes de coagulação), aumento dos níveis de medicamentos que enfraquecem o sistema imunitário
- Desconforto no peito, dor no peito, sensação de alteração da temperatura corporal, sensação de mal-estar generalizado, dor geral, face inchada, inchaço dos tornozelos, mãos ou pés, sensibilidade, fadiga.

**Efeitos secundários em crianças e adolescentes**

**Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):**

- Febre

**Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas):**

- Dor de cabeça
- Batimento acelerado do coração
- Vermelhidão na face, tensão arterial baixa
- Alterações dos resultados de algumas análises laboratoriais ao sangue (valores aumentados de algumas análises ao fígado)
- Comichão, erupções na pele
- Dor no local de inserção do cateter

- Arrepios
- Alterações dos resultados de algumas análises laboratoriais ao sangue

### **Comunicação de efeitos secundários**

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar Caspofungina Accord**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no frasco, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2 °C a 8 °C).

Uma vez preparado, Caspofungina Accord deve ser utilizado imediatamente. Isto porque não contém nenhum componente que para o crescimento bacteriano. Só um profissional de saúde experiente que tenha lido as instruções na sua totalidade pode preparar este medicamento (ver a seguir “Instruções para a reconstituição e diluição do Caspofungina Accord”).

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de Caspofungina Accord**

- A substância ativa é a caspofungina. Cada frasco para injetáveis de Caspofungina Accord contém 50 mg ou 70 mg de caspofungina (na forma de acetato).
- Os outros componentes são: sacarose, manitol, ácido succínico e hidróxido de sódio (por favor consulte secção 2. O que precisa de saber antes de utilizar Caspofungina Accord).

### **Qual o aspeto de Caspofungina Accord e conteúdo da embalagem**

Caspofungina Accord pó para concentrado para solução para perfusão é um pó branco a esbranquiçado.

Cada embalagem contém um frasco para injetáveis com pó.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6ª planta,  
08039 Barcelona,  
Espanha

### **Fabricante**

Accord Healthcare Limited  
Sage House, 319 Pinner Road, North Harrow, Middlesex, HA1 4HF  
Reino Unido

Xellia Pharmaceuticals ApS  
Dalslandsgade 11, København S,  
2300, Dinamarca

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

**Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

---

**A informação que se segue destina-se apenas aos médicos e aos profissionais de saúde:**

Instruções para a reconstituição e diluição do Caspofungina Accord:

**Reconstituição de CASPOFUNGINA ACCORD**

NÃO USAR SOLUÇÕES QUE CONTENHAM GLUCOSE, uma vez que CASPOFUNGINA ACCORD não é estável em soluções que contêm glucose. NÃO MISTURAR OU CO-PERFUNDIR CASPOFUNGINA ACCORD COM OUTROS MEDICAMENTOS, uma vez que não existem dados disponíveis sobre a compatibilidade de CASPOFUNGINA ACCORD com outras substâncias intravenosas, aditivos ou medicamentos. Inspeccionar visualmente a solução para perfusão para deteção de partículas ou descoloração.

**INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO EM DOENTES ADULTOS (Caspofungina Accord 50 mg)**

**Passo 1 Obter a preparação reconstituída nos frascos convencionais para injetáveis**

Para obter a preparação reconstituída a partir do pó, esperar que o frasco para injetáveis atinja a temperatura ambiente e adicionar asseticamente 10,5 ml de água para injetáveis. A preparação reconstituída apresenta a seguinte concentração: 5,2 mg/ml.

O pó compacto liofilizado branco a esbranquiçado dissolver-se-á completamente. Misturar cuidadosamente até obter uma solução límpida. O aspeto das preparações reconstituídas deverá ser inspecionado visualmente para deteção de partículas ou descoloração. Esta preparação reconstituída pode ser conservada até 24 horas a temperatura igual ou inferior a 25 °C.

**Passo 2 Preparar a solução final de Caspofungina Accord para perfusão no doente**

As soluções parentéricas para a solução para perfusão final que deverão ser utilizadas são: solução de cloreto de sódio para injetáveis de 9 mg/ml ou solução de lactato de Ringer. A solução para perfusão prepara-se adicionando asseticamente uma quantidade adequada da solução concentrada (apresentada na tabela seguinte) a um saco ou frasco de solução para perfusão de 250 ml. Quando for clinicamente necessário, nas doses diárias de 50 mg ou 35 mg, poderão ser utilizados volumes reduzidos de 100 ml de solução para perfusão. Não utilizar se a solução estiver turva ou tiver precipitado.

## PREPARAÇÃO DA SOLUÇÃO PARA PERFUSÃO EM ADULTOS

| DOSE*                                                                                                         | Volume do concentrado de Caspofungina Accord a transferir para o frasco ou saco de solução parentérica | Concentração final da preparação padrão de Caspofungina Accord em 250 ml | Concentração final da preparação de Caspofungina Accord em volume reduzido de 100 ml |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 50 mg                                                                                                         | 10 ml                                                                                                  | 0,20 mg/ml                                                               | -                                                                                    |
| 50 mg num volume reduzido                                                                                     | 10 ml                                                                                                  | -                                                                        | 0,47 mg/ml                                                                           |
| 35 mg para compromisso hepático moderado (a partir de um frasco para injetáveis de 50 mg)                     | 7 ml                                                                                                   | 0,14 mg/ml                                                               | -                                                                                    |
| 35 mg para compromisso hepático moderado (a partir de um frasco para injetáveis de 50 mg) num volume reduzido | 7 ml                                                                                                   | -                                                                        | 0,34 mg/ml                                                                           |

\*Devem usar-se 10,5 ml para preparar todas as soluções reconstituídas concentradas

### INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO EM DOENTES ADULTOS (Caspofungina Accord 70 mg)

#### Passo 1 Obter a preparação reconstituída nos frascos convencionais para injetáveis

Para obter a preparação reconstituída a partir do pó, esperar que o frasco para injetáveis atinja a temperatura ambiente e adicionar asseticamente 10,5 ml de água para injetáveis. As preparações reconstituídas apresentam as seguintes concentrações: 7,2 mg/ml.

O pó compacto liofilizado branco a esbranquiçado dissolver-se-á completamente. Misturar cuidadosamente até obter uma solução límpida. O aspeto das preparações reconstituídas deverá ser inspecionado visualmente para deteção de partículas ou descoloração. Esta preparação reconstituída pode ser conservada até 24 horas a temperatura igual ou inferior a 25 °C.

#### Passo 2 Preparar a solução final de Caspofungina Accord para perfusão no doente

As soluções parentéricas para a solução para perfusão final que deverão ser utilizadas são: solução de cloreto de sódio para injetáveis de 9 mg/ml ou solução de lactato de Ringer. A solução para perfusão prepara-se adicionando asseticamente uma quantidade adequada da solução concentrada (apresentada na tabela seguinte) a um saco ou frasco de solução para perfusão de 250 ml. Quando for clinicamente necessário, nas doses diárias de 50 mg ou 35 mg, poderão ser utilizados volumes reduzidos de 100 ml de solução para perfusão. Não utilizar se a solução estiver turva ou tiver precipitado.

## PREPARAÇÃO DA SOLUÇÃO PARA PERFUSÃO EM ADULTOS

| DOSE*                                                                                     | Volume do concentrado de Caspofungina Accord a transferir para o frasco ou saco de solução parentérica | Concentração final da preparação padrão de Caspofungina Accord em 250 ml | Concentração final da preparação de Caspofungina Accord em volume reduzido de 100 ml |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 70 mg                                                                                     | 10 ml                                                                                                  | 0,28 mg/ml                                                               | Não recomendado                                                                      |
| 70 mg<br>(a partir de dois frascos para injetáveis de 50 mg)**                            | 14 ml                                                                                                  | 0,28 mg/ml                                                               | Não recomendado                                                                      |
| 35 mg para compromisso hepático moderado (a partir de um frasco para injetáveis de 70 mg) | 5 ml                                                                                                   | 0,14 mg/ml                                                               | 0,34 mg/ml                                                                           |

\* Devem usar-se 10,5 ml para preparar todas as soluções reconstituídas

\*\*Se não estiver disponível o frasco para injetáveis de 70 mg, a dose de 70 mg pode ser preparada a partir de dois frascos para injetáveis de 50 mg

### INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO EM DOENTES PEDIÁTRICOS (Caspofungina Accord 50 mg)

#### Cálculo da Área da Superfície Corporal (ASC) para administração pediátrica

Antes da preparação da perfusão, calcular a área da superfície corporal (ASC) do doente, usando a seguinte fórmula: (Fórmula de Mosteller<sup>1</sup>)

$$ASC (m^2) = \sqrt{\frac{\text{Altura (cm)} \times \text{Peso (Kg)}}{3600}}$$

#### Preparação da solução para perfusão de 70 mg/m<sup>2</sup> para doentes pediátricos > 3 meses de idade (usando um frasco para injetáveis de 50 mg)

- Determinar a dose de carga real a ser utilizada nos doentes pediátricos, através da ASC (conforme cálculo acima) e da seguinte equação:  
 $ASC (m^2) \times 70 \text{ mg/m}^2 = \text{Dose de Carga}$   
A dose de carga máxima no 1.º Dia não deve exceder 70 mg, independentemente da dose calculada para o doente.
- Esperar que o frasco para injetáveis refrigerado de Caspofungina Accord atinja a temperatura ambiente.
- Adicionar aseticamente 10,5 ml de água para injetáveis.<sup>a</sup> Esta solução reconstituída pode ser conservada até 24 horas a temperatura igual ou inferior a 25 °C.<sup>b</sup> A concentração final de caspofungina no frasco para injetáveis será de 5,2 mg/ml.
- Remover do frasco para injetáveis o volume de medicamento equivalente à dose de carga calculada (Passo 1). Transferir aseticamente este volume (ml)<sup>c</sup> da solução reconstituída de Caspofungina Accord para um saco de perfusão IV (ou frasco) contendo 250 ml de Solução de Cloreto de Sódio para perfusão a 0,9 %, 0,45 % ou 0,225 %, ou Solução de Lactato de Ringer para perfusão.  
Em alternativa, o volume (ml)<sup>c</sup> da solução reconstituída de Caspofungina Accord pode ser adicionado a um volume reduzido de Solução de Cloreto de Sódio para perfusão a 0,9 %, 0,45 % ou 0,225 % ou Solução de Lactato de Ringer para perfusão, de modo a não exceder uma concentração final de 0,5 mg/ml. Esta solução para perfusão tem de ser utilizada no prazo de 24

<sup>1</sup> Mosteller RD: Cálculo Simplificado da Área da Superfície Corporal. *N Engl J Med* 1987 Out 22;317(17):1098 (letter)

horas se conservada a temperatura igual ou inferior a 25 °C ou no prazo de 48 horas se conservada no frigorífico entre 2 e 8 °C.

**Preparação da solução para perfusão de 50 mg/m<sup>2</sup> para doentes pediátricos > 3 meses de idade (usando um frasco para injetáveis de 50 mg)**

1. Determinar a dose de manutenção diária real a ser utilizada nos doentes pediátricos, através da ASC (conforme cálculo acima) e da seguinte equação:  
 $ASC (m^2) \times 50 \text{ mg/m}^2 = \text{Dose de Manutenção Diária}$   
A dose de manutenção diária não deve exceder 70 mg, independentemente da dose calculada para o doente.
2. Esperar que o frasco para injetáveis refrigerado de Caspofungina Accord atinja a temperatura ambiente.
3. Adicionar aseticamente 10,5 ml de água para injetáveis.<sup>a</sup> Esta solução reconstituída pode ser conservada até 24 horas a temperatura igual ou inferior a 25 °C.<sup>b</sup> A concentração final de caspofungina no frasco para injetáveis será de 5,2 mg/ml.
4. Remover do frasco para injetáveis o volume de medicamento equivalente à dose de manutenção diária calculada (Passo 1). Transferir aseticamente este volume (ml)<sup>c</sup> da solução reconstituída de Caspofungina Accord para um saco de perfusão IV (ou frasco) contendo 250 ml de Solução de Cloreto de Sódio para perfusão a 0,9 %, 0,45 % ou 0,225 % ou Solução de Lactato de Ringer para perfusão. Em alternativa, o volume (ml)<sup>c</sup> da solução reconstituída de Caspofungina Accord pode ser adicionado a um volume reduzido de Solução de Cloreto de Sódio para perfusão a 0,9 %, 0,45 % ou 0,225 % ou Solução de Lactato de Ringer para perfusão, de modo a não exceder uma concentração final de 0,5 mg/ml. Esta solução para perfusão tem de ser utilizada no prazo de 24 horas se conservada a temperatura igual ou inferior a 25 °C ou no prazo de 48 horas se conservada no frigorífico entre 2 e 8 °C.

**Notas sobre a preparação:**

- a. A massa branca a esbranquiçada dissolver-se-á completamente. Misturar cuidadosamente até obter uma solução límpida.
- b. Inspeccionar visualmente a solução reconstituída para deteção de partículas ou descoloração durante a reconstituição e antes da perfusão. Não usar se a solução estiver turva ou tiver precipitado.
- c. Caspofungina Accord é formulado de modo a dispensar a dose total expressa no rótulo do frasco para injetáveis (50 mg) quando se retiram 10 ml do frasco para injetáveis.

**INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO EM DOENTES PEDIÁTRICOS (Caspofungina Accord 70 mg)**

**Cálculo da Área da Superfície Corporal (ASC) para administração pediátrica**

Antes da preparação da perfusão, calcular a área da superfície corporal (ASC) do doente, usando a seguinte fórmula: (Fórmula de Mosteller<sup>2</sup>)

$$ASC (m^2) = \sqrt{\frac{\text{Altura (cm)} \times \text{Peso (Kg)}}{3600}}$$

**Preparação da solução para perfusão de 70 mg/m<sup>2</sup> para doentes pediátricos > 3 meses de idade (usando um frasco para injetáveis de 70 mg)**

1. Determinar a dose de carga real a ser utilizada nos doentes pediátricos, através da ASC (conforme cálculo acima) e da seguinte equação:  
 $ASC (m^2) \times 70 \text{ mg/m}^2 = \text{Dose de Carga}$

<sup>2</sup> Mosteller RD: Cálculo Simplificado da Área da Superfície Corporal. *N Engl J Med* 1987 Out 22;317(17):1098 (letter)

- A dose de carga máxima no 1.º Dia não deve exceder 70 mg, independentemente da dose calculada para o doente.
2. Esperar que o frasco para injetáveis refrigerado de Caspofungina Accord atinja a temperatura ambiente.
  3. Adicionar aseticamente 10,5 ml de água para injetáveis.<sup>a</sup> Esta solução reconstituída pode ser conservada até 24 horas a temperatura igual ou inferior a 25 °C.<sup>b</sup> A concentração final de caspofungina no frasco para injetáveis será de 7,2 mg/ml.
  4. Remover do frasco para injetáveis o volume de medicamento equivalente à dose de carga calculada (Passo 1). Transferir aseticamente este volume (ml)<sup>c</sup> da solução reconstituída de Caspofungina Accord para um saco de perfusão IV (ou frasco) contendo 250 ml de Solução de Cloreto de Sódio para perfusão a 0,9 %, 0,45 % ou 0,225 %, ou Solução de Lactato de Ringer para perfusão.  
Em alternativa, o volume (ml)<sup>c</sup> da solução reconstituída de Caspofungina Accord pode ser adicionado a um volume reduzido de Solução de Cloreto de Sódio para perfusão a 0,9 %, 0,45 % ou 0,225 % ou Solução de Lactato de Ringer para perfusão, de modo a não exceder uma concentração final de 0,5 mg/ml. Esta solução para perfusão tem de ser utilizada no prazo de 24 horas se conservada a temperatura igual ou inferior a 25 °C ou no prazo de 48 horas se conservada no frigorífico entre 2 e 8 °C.

**Preparação da solução para perfusão de 50 mg/m<sup>2</sup> para doentes pediátricos > 3 meses de idade (usando um frasco para injetáveis de 70 mg)**

1. Determinar a dose de manutenção diária real a ser utilizada nos doentes pediátricos, através da ASC (conforme cálculo acima) e da seguinte equação:  
$$ASC (m^2) \times 50 \text{ mg/m}^2 = \text{Dose de Manutenção Diária}$$
  
A dose de manutenção diária não deve exceder 70 mg, independentemente da dose calculada para o doente.
2. Esperar que o frasco para injetáveis refrigerado de Caspofungina Accord atinja a temperatura ambiente.
3. Adicionar aseticamente 10,5 ml de água para injetáveis.<sup>a</sup> Esta solução reconstituída pode ser conservada até 24 horas a temperatura igual ou inferior a 25 °C.<sup>b</sup> A concentração final de caspofungina no frasco para injetáveis será de 7,2 mg/ml.
4. Remover do frasco para injetáveis o volume de medicamento equivalente à dose de manutenção diária calculada (Passo 1). Transferir aseticamente este volume (ml)<sup>c</sup> da solução reconstituída de Caspofungina Accord para um saco de perfusão IV (ou frasco) contendo 250 ml de Solução de Cloreto de Sódio para perfusão a 0,9 %, 0,45 % ou 0,225 %, ou Solução de Lactato de Ringer para perfusão.  
Em alternativa, o volume (ml)<sup>c</sup> da solução reconstituída de Caspofungina Accord pode ser adicionado a um volume reduzido de Solução de Cloreto de Sódio para perfusão a 0,9 %, 0,45 % ou 0,225 % ou Solução de Lactato de Ringer para perfusão, de modo a não exceder uma concentração final de 0,5 mg/ml. Esta solução para perfusão tem de ser utilizada no prazo de 24 horas se conservada a temperatura igual ou inferior a 25 °C ou no prazo de 48 horas se conservada no frigorífico entre 2 e 8 °C.

**Notas sobre a preparação:**

- a. A massa branca a esbranquiçada dissolver-se-á completamente. Misturar cuidadosamente até obter uma solução límpida.
- b. Inspeccionar visualmente a solução reconstituída para deteção de partículas ou descoloração durante a reconstituição e antes da perfusão. Não usar se a solução estiver turva ou tiver precipitado.
- c. Caspofungina Accord é formulado de modo a dispensar a dose total expressa no rótulo do frasco para injetáveis (70 mg) quando se retiram 10 ml do frasco para injetáveis.